

סיכום על פרולקטינומה
ד"ר אודיל כהן-ועקנין
המרפאה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת
שירותי בריאות כללית
ירושלים

Advances in the Treatment of Prolactinomas

Mary P. Gillam, Mark E. Molitch, Gaetano Lombardi, and Annamaria Colao
Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine (M.P.G., M.E.M.), Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois 60611; and Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology (G.L., A.C.), University "Federico II" of Naples, Naples 80131, Italy

Endocrine Reviews, August 2006, 27(5):485-534

בעבודה זו המעמיקה והמפורטת המחברים נותנים סקירה על הטיפול הפרמקולוגי ולא פרמקולוגי של PROLACTINOMAS

1. אפידמיולוגיה

פרולקטינומה הינה הגידול הפיטוטרי השכיח ביותר מכל הגידולים הפיטוטריים עם הארעות משוערת של 100 למיליון. הגידול שכיח יותר אצל נשים בין הגילאים 20-50. לאחר גיל 50 השכיחות דומה בין נשים לגברים. אצל גברים שכיח יותר MACROPROLACTINOMA עם מהלך יותר אגרסיבי וסוער. מטרת הטיפול היא, להוריד את רמת הפרולקטין בדם (במטרה לשפר את הפרעות במחזור אצל נשים, אי פוריות ובריחת סידן) ולהקטין את התהליך הפיטוטרי במידה שמדובר ב-MACROPROLACTINOMA. גידול זה יכול להופיע במסגרת תסמונת MEN1 עם נטייה להיות אגרסיבי יותר ועמיד יותר לטיפול תרופתי.

2. טיפול כירורגי

1. התוויות ושיטות

עד אמצע שנות ה-80 הטיפול המומלץ היה כירורגי. מאז הכנסת הטיפול באגוניסטים לדופמין כ-BROMOCRIPTINE, טיפול הבחירה הוא פומי. התוויות לטיפול הכירורגי:

❖ **PITUITARY APOPLEXY** עם סימפטומים של הפרעות ראייה, סימנים נוירולוגיים, הלם. אם אין הפרעות ראייה מומלץ לתת טיפול תרופתי ושמרני כי התערבות כירורגית לא תמיד מבטיחה החלמה מוחלטת.

❖ כישלון של טיפול תרופתי: חוסר ירידת רמת פרולקטין, הגדלת תהליך פיטויטרי

❖ נשים הרות עם הגדלת גידול פיטויטרי למרות טיפול תרופתי.

הגישה הניורוכירורגית המומלצת היא **TRANSPHENOIDAL** אנדוסקופית דרך הנחיר אשר הופכת את הניתוח לפשוט ומשך אשפוז קצר יותר.

שיטות תוך ניתוחיות שונות העומדות לרשות המנתח הינן:
❖ **FRAMELESS STEROTAXY** או **NEURONAVIGATION** בעזרת סריקה ממוחשבת והדמיה תלת ממדית של ההיפופיזה.
❖ **INTRAOPERATIVE MRI**
❖ **INTRAOPERATIVE US**

2. תוצאות

❖ הצלחה של הניתוח תלויה בניסיון של המנתח, ובגודל הגידול.

❖ בבדיקה של תוצאות כירורגיות אשר פורסמו ב 50 עבודות (מעל 2000 ניתוחים) עולה שב 75% מ-**MICROADENOMAS** הושגה רמיסיה מלאה לאחר הניתוח לעומת 34 % ב-**MACROADENOMAS** קריטריונים לרמיסיה: ירידה ברמת פרולקטין ושיפור תפקוד גונדלי.

❖ מאותן עבודות עולה שאחוזי חזרת המחלה הינם 18% ו-23% במיקרואדנומה ובמאקרואדנומה בהתאמה.

❖ נמצאה קורלציה בין רמת הפרולקטין שלאחר הניתוח לבין סיכוי לרמיסיה: בעבודה על 339 חולים אשר עברו ניתוח, רמת פרולקטין מייד לאחר ניתוח נמוכה מ-5 ננוג/מל היא מנבא טוב של רמיסיה ממושכת.

❖ האם טיפול באגוניסט דופמינרגי לפני ניתוח גורם לפיברוזיס ומקשה על הסרת הגידול? זו טענה שהועלתה בעבר אך לא הוכחה בהמשך.

3. סיבוכים

אחוזי תמותה בניתוח הם כ-0.6% ו-0.9% במיקרואדנומה ובמאקרואדנומה בהתאמה.

כ-3-6% תחלואה הכוללת: אובדן ראייה, אירוע מוחי, דלקת קרום המוח, HYPOPIUITARISM, DIABETES INSIPIDUS (חולף ברוב המקרים).

RADIOTHERAPY .3

מקום של קרינה בטיפול בפרולקטינומה זניח עקב שימוש הרחב בטיפול התרופתי והוא שמור למצבים בהם יש כישלון טיפול תרופתי או כירורגי. אין למעשה עבודות שבדקו פרוספקטיבית את יעילות הטיפול הקרינתי. העבודות הקיימות בוצעו רטרוספקטיבית ומרבית החולים בסקירות אלו טופלו בעבר בטיפול תרופתי ולכן קשה להסיק מסקנות.

נזכיר בכמה משפטים אלו שיטות עומדות לרשותנו ויעילותן

CONVENTIONAL FRACTIONATED EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY ✓

טיפול זה מיועד לגידולים גדולים מעל 3 ס"מ בעבודה על 250 חולים אשר קיבלו טיפול זה לאחר כישלון של ניתוח או של טיפול תרופתי נצפו רמות תקינות של פרולקטין ב 34% מהחולים. יש לציין שהנורמליזציה של רמות פרולקטין לאחר טיפול זה יכולה לקחת מספר שנים. במרבית המקרים המטרה הייתה לעכב את התהליך הגידולי ולמנוע לחץ על עצבים הקרניאליים.

STEROTATIC CONFORMAL RADIOTHERAPY ✓

אשר מאפשר הקרנה מדויקת באזור הגידול וחשיפה פחותה לקרינה של אזורים תקינים.

SINGLE DOSE RADIOTHERAPY ✓

מאפשרת לתת מינון גדול ממוקד למיטת הגידול, תוך כדי שימוש ב cobalt -60 gamma radiation (gamma knife radiotherapy). על 300 מטופלים אשר קיבלו טיפול הקרנתי ב- single dose radiotherapy נצפתה נורמליזציה של רמות פרולקטין רק אצל 31% מהמטופלים. תוצאות דומות דווחו בעבודות אחרות על מספר קטן יותר של חולים.

סיבוכים ותופעות לוואי של קרינה

❖ OPTIC NEUROPATHY: סיבוך זה מתפתח ביחס ישר למנת הקרינה: מנות גדולות מעל 15Gy גרמו ל optic neuropathy אצל 78% מהמטופלים לעומת 27% מאלה שקיבלו מנות של 10-15 Gy.

❖ גידולים עם התפשטות SUPRA SELLAR או שנמצאים בקרבת הכיאזמה האופטית אינם מועמדים לטיפול SINGLE DOSE RADIOTHERAPY. אבל, בגידולים עם חדירה לסינוס קוורנוזי הסיכון לפגיעת עצבים קרניאלים כתוצאה מהטיפול פוחתת ולכן שיטה זו יכולה להיות יעילה.

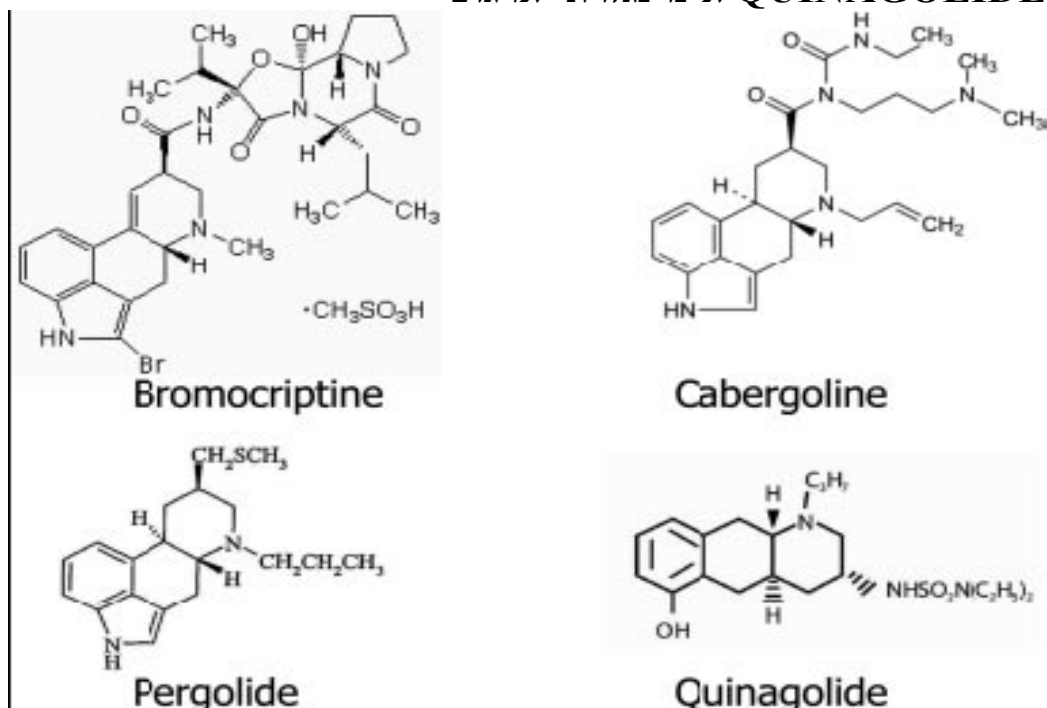
❖ HYPOPITUITARISM: לאחר הקרנה קונבנציונאלית, 50% אחרי 10-20 שנה.

❖ אירוע מוחי, הפרעה נוירולוגית יכולים להופיע בטווח של חודשים עד שנים לאחר הטיפול.

❖ התפתחות גידולים ממאירים תוך מוחיים לאחר הקרנה קונבנציונאלית.

4. טיפול תרופתי: DOPAMINE AGONISTS

BROMOCRIPTINE, PERGOLIDE, CABERGOLINE
 הינם נגזרות -ארגוט [ERGOT]
QUINAGOLIDE אינו נגזרת -ארגוט



מנגנון פעולה:

✓

- דרך הפעלת קולטנים D2 הנמצאים בהיפופיזה תקינה ובפרולקטינומה.
- קולטנים D2 שייכים למשפחת G-Protein-Coupled-Receptors=GPCR הפעלת הקולטנים ע"י דופמין גורמת לדיכוי של אדנילט ציקלאז ולירידה של cAMP התוך תאי וכתוצאה מכך נוצר דיכוי בהפרשת פרולקטין.
- בנוסף DOPAMINE AGONISTS מקטינים את האדנומה דרך העיכוב של הפרשת פרולקטין ודרך דיכוי של GENE TRANSCRIPTION ויצור של פרולקטין.

(BROMOCRIPTINE (BRC

✓

- נמצא בשימוש מעל 25 שנה.
- פועל כ- agonist לקולטן D2 וantagonist לקולטן D1.
- זמן מחצית חיים די קצר לכן דרושות מספר מנות ליום בין 2-3 פעמים ליום.
- מינון אפקטיבי נע בין 2.5 ל 15 מ"ג.
- לעיתים דרושים מינונים גבוהים יותר אצל חולים עם תנגודת לטיפול.
- במיקרופרולקטינומה רמות פרולקטין יורדות ב 80-90% מהמטופלים לעומת 70% במאקרופרולקטינומה יש לציין שבמרבית המקרים יש כבר שיפור בשדות ראייה ובתפקוד הגונדלי עוד לפני חזרה לנורמה של רמות פרולקטין.
- הפסקת הטיפול מביאה לחזרת המחלה עם השלכותיה.
- ישנם דיווחים על תהליך של פיברוזה של הגידול לאחר שימוש ממושך ב-BRC.
- תופעות לוואי: בחילה, הקאה ב 20-30% מהמטופלים, עצירות, ירידה של לחץ דם ואורטוסטזיס ב-25% נדירות עד לכדי איבוד הכרה. נטילת התרופה לפני שינה מקטינה את התופעות הלוואי של מערכת העיכול. כאבי ראש ונמנום הינם תופעות שכיחות.

ישנם דיווחים בודדים על פסיכוזה או החמרה של פסיכוזה.
במינונים גבוהים יתכן הופעה של דיכאון, חרדה, הזיות, בלבול, DYSKINESIAS

CABERGOLINE ✓

- סלקטיבי לקולטן D2.
- מאוד יעיל בהורדת רמת פרולקטין (95%) ובהקטנת הגידול הפיטוטרי.
- CABERGOLINE הוריד את רמת פרולקטין לנורמה ב-83% לעומת 59% בהשוואה ל-BRC ב-459 נשים עם היפרפרולקטינימיה.
- מינון ממוצע: 1 מ"ג לשבוע במאקרופרולקטינומה ו-0.5 מ"ג לשבוע במיקרופרולקטינומה או בהפרפרולקטינומה אידיופטית.
- הקטנת גודל הגידול: טיפול ממושך של שנה עד שנתיים גרם לירידה של 20% בגודל הגידול אצל 80% מהמטופלים והעלמות הגידול ב-26-36% מהמקרים.
- יעיל גם במקרים של תנגודת ל-BRC.
- בטוח ויעיל גם אצל ילדים.
- נחשב כטיפול בחירה ראשוני במאקרופרולקטינומה.
- תופעות לוואי: דומות לאלה של BRC אך פחותות בשכיחותן ועוצמתן.
התופעה השכיחה ביותר: הקאה או בחילה, כאבי ראש או סחרחורת
ירידה של לחץ דם הינה תופעה שכיחה.
אין דיווחים על פסיכוזה.
לאחרונה היו דיווחים על אי-ספיקה מסתמית אצל חולים אשר קיבלו מינונים גבוהים (מעל 4 מ"ג ליום). הממצאים באקו לב היו דומים לאלה שנמצאו אצל חולים אשר קיבלו טיפול בתרופות ERGOT ALKALOIDS לכן יש להימנע מלהגיע למינונים גבוהים מידי אשר יכולים לגרום לתופעות האלה.

Overview of efficacy of cabergoline treatment in patients with hyperprolactinemic disorders.

Author	Year	Total patients	Micro	Macro	% PRL normalization	% Tumor reduction	% SideE
<i>Prospective study</i>							
Ciccarelli	1989	30	27	3	81	71	48
Ferrari _a	1989	46	38	8	85	83	15
Ferrari	1992	127	108	19	90	79	23
Webster	1993	162	161	1	92		40
Webster _a	1994	223	223	0	83		68
Biller	1996	15	0	15	73	73	_0
Ciccarelli	1997	48	26	9	91	70	4
Colao	1997	27	8	19	85	48	22
Colao	1997	23	0	23	83	61	4
Muratori	1997	26	26	0	96	68	24
Cannavò	1999	37	26	11	92	100	8
Colao	2000	110	0	110	89	55	4.6
Di Sarno	2001	116	60	56	86	79	3.3
Colao _b	2003	272	155	117	92	74 _c	
<i>Retrospective study</i>							
Ferrari	1997	65	0	65	61	66	25
Verhelst	1999	455	249	181	86	67	13

PERGOLIDE

- Agonist ל D1 ו D2.
- זמן מחצית חיים מעל 24 שעות, מאפשר נטילה של פעם אחת ליום.
- מאושר ב USA לטיפול בפרקינסון בלבד.
- יעילותו שווה לזו של BRC בהורדת רמת פרולקטין ובהקטנת הגידול.
- שכיחות גדולה של תופעות לוואי (בחילה, הקאה, סחרחורת, כאבי ראש).
- VALVULAR HEART DISEASE דווח אצל חולים עם מחלת PARKINSON אשר טופלו במיננים גבוהים אך עקב היעדר מידע לא ניתן לקבוע בוודאות שהטיפול ב-pergolide הנו הגורם העיקרי לתופעה.

QUINAGOLIDE

- פעילות ספציפית לקולטן D2.
- זמן מחצית חיים ארוך, מאפשר מתן פעם אחת ליום.
- יעיל בהורדת רמת פרולקטין ובהקטנת גודל הגידול.
- יעילות דומה לזו של BRC אך פחותה בהשוואה ל-CABERGOLINE.
- תופעות לוואי: דומות לאלה שמופיעות עם BRC אך בתדירות נמוכה יותר.

LISURIDE, TERGURIDE

-מורידים את רמת פרולקטין אך אינם בשימוש בטיפול בפרולקטינומות.

SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONISTS .5

METERGOLINE

אנטגוניסט לא סלקטיבי לקולטנים ל-5hydroxytryptamine-1B ו-D1. היה בעבר בשימוש בטיפול של היפרפרולקטינומה ואצל נשים שרצו להפסיק להניק אחרי לידה. אין מידע על יעילות ה-METERGOLINE במקרופרולקטינומות או אצל גברים עם היפרפרולקטינומיה.

DOPAMINE AGONIST RESISTANCE .6

- תנגודת לטיפול ב-DOPAMINE AGONIST מוגדרת ככישלון בהורדת רמת פרולקטין. המנגנון המולקולרי אינו ברור אך כנראה מערב את הקולטן D2 PELLEGRINI מצא שינויים בצפיפות קולטנים לדופמין בקבוצה של פרולקטינומות עמידות. בעבודות אחרות נמצאה ירידה בביטוי קולטנים ל-D2. יתכן גם שינויים ב-GPCR
- שיעור התנגודת לברומוקריפטין-24% לעומת 11% עם CABERGOLINE
- CABERGOLINE יעיל במקרים של תנגודת ל-BRC.

- גישה טיפולית במקרה של תגודת ל DOPAMINE AGONIST :
 - ניסיון למעבר לתרופה אחרת
 - עליה במינון: בד"כ CABERGOLINE נסבל היטב אפילו במינונים גבוהים (מעל 2 מ"ג לשבוע) אך דרוש ניטור קפדני עקב סיכון של VALVULAR FIBROSIS
 - טיפול כירורגי
 - RADIOTHERAPY

DOPAMINE AGONIST WITHDRAWAL .7

- שיעור ההחלמה לאחר הפסקת טיפול ב-BRC נע בין 9% ל 44% כמו כן יש גם דיווחים על הגדלת הגידול לאחר הפסקת הטיפול.
- CABERGOLINE לעומת זאת מאפשרת שיעור החלמה גבוה יותר לאחר הפסקת הטיפול: בעבודה של COLAO על 200 חולים עם היפרפרולקטינימיה שיעור הישנות לאחר 5 שנים ללא טיפול היה 32% במיקרופרולקטינומות ו-43% ב מאקרופרולקטינומות. לא נצפתה הגדלת תהליך פיטוירי ב-MRI.
- ניתן לקבוע קריטריונים להפסקת הטיפול בCabergoline
 - נורמליזציה של רמת פרולקטין
 - הקטנת הגידול לפי MRI
 ניתן להפסיק טיפול ב-CABERGOLINE אצל חולים שהשיגו רמות תקינות של פרולקטין (לאחר לפחות שנתיים של טיפול) ועם היעלמות הגידול ב-MRI.
- דרוש מעקב קפדני לאחר הפסקת הטיפול בעיקר בשנה הראשונה כשאחוזי הישנות גבוהים במיוחד.

.8 הריון

- בזמן הריון אסטרוגן מגרה הפרשת פרולקטין וגורם להיפרפלזיה של תאים לקטטרופים. במהלך הריון תקין ישנה הגדלה של נפח ההיפופיזה אשר מתחילה בחודש השני. לאחר הלידה, הבלוטה קטנה וחוזרת לנפח רגיל לאחר כששה חודשים.
- במיקרופרולקטינומה הסיכון להגדלת הגידול נמוך במיוחד: בעבודה על 457 נשים הוות עם מיקרופרולקטינומות רק 2.6% הציגו סימפטומים של כאבי ראש והפרעות ראייה ונזקקו לטיפול תרופתי.

– במאקרופרולקטינומות הסיכון גדול יותר: בעבודה על 142 נשים הרות עם מאקרופרולקטינומה ב-31% נצפו סימפטומים של כאבי ראש והפרעות ראייה, מתוכן 8.5% נזקקו לטיפול כירורגי האחרות קיבלו טיפול תרופתי.

– השפעת DOPAMINE AGONISTS על העובר

- DOPAMINE AGONISTS עוברים דרך השלייה.
- BRC הינו בטוח בזמן הריון: אם BRC ניתן בשבועות הראשונים של הריון, אין חשש להפלה או להפרעות בזמן הריון או בשלב מאוחר יותר לאחר הלידה.
- ישנם מעט דיווחים על טיפול ממושך ב- BRC בזמן הריון אך בסה"כ הטיפול בטוח ולא מעלה את הסיכון של מומים.
- אין להשתמש ב PERGOLIDE או QUINAGOLIDE עקב ריבוי של הפלות ומומים.
- בקשר ל CABERGOLINE : שימוש בתחילת הריון לא מהווה סיכון להפלות או למומים. אין הרבה מידע על שימוש ממושך במהלך כל ההריון אם כי אין דיווחים על הפרעות התפתחותיות אצל ילדים שנולדו.

– המלצות בזמן הריון

- אצל נשים עם מיקרופרולקטינומה ניתן להפסיק את הטיפול התרופתי בתחילת הריון.
- אין לבדוק רמת פרולקטין בזמן הריון
- יש לעקוב אחרי הקליניקה ואם יש כאבי ראש או הפרעות ראייה יש מקום לבדיקת שדות ראייה ו-MRI וחידוש טיפול תרופתי (בד"כ BRC) אם יש עדות להגדלת הגידול.
- במאקרופרולקטינומה- יש חשש להגדלת הגידול וניתן להציע או המשך טיפול תרופתי לאורך כל ההריון או טיפול כירורגי לפני ההריון.

9. טיפולים ניסיוניים

– SOMATOSTATIN ANALOGS

- בפרולקטינומה זוהו חמישת הקולטנים ל somatostatin כאשר הקולטן 5 הינו הדומיננטי ביותר.
- SOMATOSTATINE ו OCTREOTIDE אינם יעילים בטיפול של פרולקטינומה אך תכשירים חדשים עם השפעה מועדפת לקולטן 5 הוכחו כיעילים בהורדת רמת פרולקטין. דרושים מחקרים ארוכי טווח כדי לוודא שהתכשירים יעילים במקרה של תנגודת ל DOPAMINE AGONIST.
- פותחו תכשירים עם השפעה DOPAMINE AGONIST וגם השפעה על הקולטן ל SOMATOSTATIN אשר הוכחו כיעילים בהורדת רמת פרולקטין בתנאי מעבדה.

- טיפול נוגד ESTROGEN או קולטן Estrogen
- בפרולקטינומות יש ביטוי לקולטנים לאסטרוגן לכן ניתן לשער שטיפול נוגד קולטן לאסטרוגן עשוי להשפיע על הפרשת פרולקטין. אין עדיין הוכחות קליניות לכך.

PROLACTIN RECEPTOR ANTAGONISTS -

GENE THERAPY -

יכול להיות שימושי במאקרופרולקטינומה או בקרצינומה.

NERVE GROWTH FACTOR, MOLECULAR THERAPEUTICS -

מהווים גישה טיפולית חדשה וניסיונית שצפויה להתפתח בשנים הקרובות

10. פרולקטינומה אצל ילדים ומתבגרים

- פתולוגיה פחות שכיחה מאשר במבוגרים.
- נוטה להיות אגרסיבי יותר, מאקרופרולקטינומה שכיחה יותר אצל בנים.
- ביטוי קליני: כאבי ראש, הפרעות ראייה, עיכוב גדילה, אל וסת, בריחת סידן מוקדמת, ביטוי ראשון במסגרת של תסמונת MEN1.
- בהעדר סיבוכים, הטיפול התרופתי הוא המומלץ ביותר.

11. GIANT PROLACTINOMAS

- גידול נדיר מעל 4 ס"מ או מעל 2 ס"מ עם התפשטות סופרסלרית.
- רמות גבוהות מאוד של פרולקטין בטווח של 20-100,000 נג\מל.
- HOOK EFFECT מתייחס לרמות גבוהות מאוד של פרולקטין אשר גורמות לשיבוש בקריאת ה ASSAY וכתוצאה מכך מתקבלת תוצאה מוטעית של רמת פרולקטין תקינה. ניתן לעקוף את ה hook effect על ידי ביצוע מהולים של הדגימה.
- גידולים אלה נוטים ל APOPLEXY אם לא ניתן להקטין אותם.
- טיפול תרופתי נחשב כטיפול בחירה ראשוני, אך גידולים אלה נוטים להיות פיברוטיים לאחר טיפול ממושך ב Dopamine agonists.
- TUMOR DEBULKING לעיתים נחוץ אם אין הקטנת הגידול אך כרוך בסיבוכים לא מעטים.

– **RADIOTHERAPY** מומלץ במקרה של גידול שאינו מגיב לטיפול תרופתי
או כטיפול כירורגי נכשל.

MALIGNANT PROLACTINOMAS .12

– גידול נדיר
– ביטוי קליני דומה לזה של **INVASIVE MACROADENOMA**.
– אין סמן מעבדתי של ממאירות.
– כשיש כבר גרורות, המהלך הינו קטלני עם אחוזי תמותה גבוהים.
– טיפול כירורגי יכול להיות פליאטיבי.
– יעילות של כימיוטרפיה לא הוכחה.

לסיכום: עבודה מעמיקה, הנותנת תשובות לשאלות שכיחות בפרקטיקה יומיומית.
מומלץ גם לגינקולוגיים!!!

REFERENCES

Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J: 2005 Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. N Engl J Med 353:1976–1977

273. **Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards**

Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF 1994
A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med 331:904–909